

LA TENITE DEL CAVALLO: RECENTI ACQUISIZIONI, PROSPETTIVE FUTURE

HORSE'S TENDONITIS: RECENT RESEARCHES, FUTURE PROSPECTS

SILVIA SPINABELLA ⁽¹⁾, FABIO CARLUCCI ⁽²⁾

RIASSUNTO

La tenite dei tendini flessori delle falangi del cavallo è una patologia frequente nei soggetti sportivi e la sua gravità, in non pochi casi, è così accentuata che neppure le metodiche terapeutiche più avanzate riescono a salvare il prosieguo della carriera agonistica.

È da gran tempo che gli ippiatr tentano di risolvere questo problema, nella sua subdola gravità, mediante le più disparate terapie.

Scopo del presente studio è quello di fare il punto della situazione per quanto riguarda i trattamenti medici a nostra disposizione, con particolare riguardo all'uso di acido ialuronico e cellule staminali. Di questi metodi terapeutici valuteremo il meccanismo di azione ed i risultati ottenibili con il loro impiego. Sebbene il trattamento d'elezione per il trattamento della tenite nella sua fase acuta sia il tendon splitting, anche l'acido ialuronico e le cellule staminali sono di grande utilità nel favorire e accelerare il processo di guarigione.

Parole chiave: tenite, cavallo, acido ialuronico, cellule staminali.

SUMMARY

Tendonitis of equine digital flexor tendons is a very frequent pathology in athlete horses, and its gravity, in many cases, is so heavy that, even we use the better therapy, we are not able to save the agonistic carrier of the bowed tendon's horse.

For many years veterinary have been trying to find a solution to this problem, which is apparently simple but in reality is very severe.

Veterinary doctors have been focused their attention on medical and surgical treatments and also on non conventional therapy.

Aim of this article is to check what we really know about medical therapies, with particular attention to use of hyaluronan, mesenchymal stem cells and electromagnetic fields therapy. Of these treatments we will evaluate the mechanism of action and the results that we can obtain with their use.

We will compare, if it's possible, obtained results to indicate which is, in our opinion, the best treatment to employ. Tendon splitting is the best therapy to treat superficial digital

⁽¹⁾ Dottorando in Medicina Veterinaria, Anno 2004.

⁽²⁾ Dipartimento di Clinica Veterinaria, Direttore Prof. Fabio Carlucci.

flexor tendonitis in its acute phase, also the use of hyaluronan and mesenchymal stem cells may improve and enhance the tendon's healing process.

Key words: tendonitis, horse, hyaluronan, mesenchymal stem cells.

INTRODUZIONE

Tra le tenite che si osservano nel cavallo, la più frequente è quella del tendine flessore superficiale delle falangi. A motivo di ciò, in questo scritto ogni riferimento va inteso sempre nei confronti della tenite del flessore superficiale delle falangi.

Eventuali alterazioni del tendine flessore delle falangi possono compromettere significativamente la carriera agonistica dei soggetti colpiti e decretarne anche la fine dell'attività sportiva.

La tenite è una patologia molto diffusa nei Purosangue Inglese (PSI) a motivo delle alte velocità raggiunte in corsa (Rooney & Genovese, 1981; Dowling e coll., 2000), e la percentuale s'incrementa se si considerano anche i PSI partecipanti alle corse in siepi (Dyson, 2000). La percentuale di diffusione della tenite del SDFT diminuisce se si prendono in considerazione i cavalli da salto ostacoli, da dressage, i Purosangue Arabo (PSA) e i Quarter Horse (Palmer e coll., 1994). La tenite, comunque, non necessariamente è associata a cicli di carico ripetuti alle alte velocità per lunghe distanze (Genovese, 2001), visto che anche cavalli impiegati saltuariamente per lavori leggeri possono sviluppare ugualmente tale patologia.

Le cause dell'insorgenza della tenite sono:

- fattori meccanici: iperestensioni improvvise dell'articolazione metacarpofalangea causano distruzione meccanica del tendine; cicli ripetuti di carico possono portare ad uno stato avanzato di affaticamento della struttura che si ripercuote sulla composizione della matrice medesima del tendine;
- fattori fisici: a causa della perdita di energia sotto forma di calore, quando il tendine è contratto ed esteso ripetutamente durante il movimento, all'interno della struttura tendinea si può avere un aumento della temperatura. I 45° C che si raggiungono all'interno della struttura tendinea durante il galoppo possono interferire con il normale funzionamento dei tenociti e minare anche la loro sopravvivenza (Wilson & Goodship, 1994). La temperatura elevata può influenzare anche la qualità della matrice (Birch e coll., 1997);
- fattori vascolari: durante i momenti di massimo carico, il flusso sanguigno all'interno del tendine può essere notevolmente ridotto o venire a mancare del tutto. L'ipossia, quindi, può influire negativamente sul metabolismo cellulare e parimenti determinare la formazione di radicali liberi, di cui è noto il danno elevato;
- enzimi proteolitici: numerosi stimoli, inclusi quelli menzionati fino ad ora, possono indurre la formazione, la liberazione e l'attivazione di enzimi proteolitici.

I vari fattori eziopatogenetici ricordati portano, comunque, alla perdita della normale struttura tendinea con rottura di fibrille e fibre all'interno del tendine, formazione di una lacuna che si colma di sangue e trasudato infiammatorio. In questi

casi il tendine si presenta edematoso, caldo, dolente ed il cavallo può presentare zoppia di vario grado. La conferma della diagnosi si ha mediante controllo ecografico dell'area interessata.

L'obiettivo terapeutico è quello di far sì che all'interno della struttura danneggiata si formi un tessuto di riparazione simile al tessuto tendineo sano, evitando la formazione di cicatrici che, poco elastiche, indebolirebbero soltanto la trama tendinea, con predisposizione alle recidive.

POSSIBILITÀ TERAPEUTICHE

Un protocollo terapeutico ideale per il trattamento della tenite del flessore superficiale delle falangi ancora non è stato trovato, ma dovrà comunque rispettare le principali fasi della guarigione tendinea, favorendo la ridotta formazione di aderenze cicatriziali peritendinee, riducendo gli effetti dell'emorragia post traumatica e della conseguente formazione di tessuto di granulazione e dell'allineamento disorganizzato delle fibre di nuova formazione.

Poiché la tenite del flessore superficiale delle falangi è, come abbiamo già detto, una patologia potenzialmente molto invalidante per quanto riguarda la carriera agonistica del soggetto, un precoce e aggressivo trattamento chirurgico potrebbe essere considerato come una scelta ideale.

Un trattamento chirurgico che ha dato dei buoni risultati, e che è stato da poco riscoperto, è il tendon splitting. Originalmente questa procedura fu usata per promuovere la vascolarizzazione dei tendini in caso di tenite cronica; e i primi risultati ottenuti sembrarono promettenti (Asheim, 1964). Studi sperimentali però misero in dubbio il valore del tendon splitting visto che questa procedura chirurgica induceva la formazione di un tessuto di granulazione in eccesso e rallentava la guarigione delle aree necrotiche del tendine (Asheim, 1964; Stromberg e coll., 1974).

L'interesse per questa terapia è tornato quando si è visto che, associandola alla desmotomia della briglia radiale, promuoveva la guarigione con rivascularizzazione di lesioni acute indotte con l'uso di collagenasi (Henninger e coll., 1990; Henninger e coll., 1992). Attualmente il tendon splitting si impiega nei cavalli che presentano lesioni centrali alla struttura diagnosticate precocemente. Lo splitting garantisce la decompressione delle aree emorragiche e favorisce la rivascularizzazione. Poiché le aree emorragiche si trasformano velocemente in aree ricche di tessuto di granulazione sarebbe bene attuare il tendon splitting il prima possibile (2-5 gg dall'insorgenza della lesione o comunque prima di 14 gg). In genere si può effettuare la tecnica transcutanea con una lama di bisturi n. 11.

Premesso che tutti i soggetti affetti da tenite devono essere messi a riposo assoluto e trattati con una terapia antinfiammatoria generica di supporto (Fenilbutazone 4,4 mg/kg/dì), ci proponiamo di confrontare i due metodi terapeutici che impiegano rispettivamente l'acido ialuronico e le cellule staminali.

Acido ialuronico

L'acido ialuronico appartiene ai glicosaminoglicani. È costituito da una catena

di unità disaccaridiche di acido D-glucuronico e N-acetil-D-glucosamina ripetute (Swann, 1978). Durante i primi 5-7 gg dal trauma, una elevata concentrazione di molecole ad alto peso molecolare di acido ialuronico compaiono nel tendine. Un minimo aumento di concentrazione viene associato al processo di proliferazione e di migrazione di cellule mesenchimali indifferenziate nell'area traumatizzata (Henninger, 1994). L'acido ialuronico può inoltre avere un effetto diretto sulla migrazione delle cellule (Turley, 1985). Dopo questo incremento iniziale, la molecola viene degradata dalla ialuronidasi in molecole disaccaridiche con peso molecolare minore. Questo processo sembra promuovere sia la differenziazione delle cellule mesenchimali in fibroblasti sintetizzanti il collagene di tipo I, sia l'angiogenesi.

È noto che l'alta viscosità e l'alto peso molecolare dello ialuronato che si inietta tra il tendine e la sua guaina promuove la riparazione del tendine e riduce la formazione di aderenze (Rydell, 1970). Iniezioni intralesionali di acido ialuronico possono stimolare l'infiltrazione di tessuto fibrovascolare sia all'interno del tendine che nell'epitenonio (Gaughan e coll., 1991) e ridurre l'infiltrazione di cellule infiammatorie tra le quali troviamo soprattutto macrofagi.

L'acido ialuronico può essere somministrato sia mediante iniezioni intralesionali, che mediante iniezioni sottocutanee, sia nelle porzioni del tendine avvolte dalla guaina tendinea che nelle porzioni protette dal solo epitenonio, come si ha a livello della porzione media del terzo metacarpale (punto dove si registra la maggiore frequenza di tenite a carico del flessore superficiale delle falangi).

I controlli ecografici degli arti trattati hanno posto in rilievo che si verifica un miglioramento dopo la somministrazione intralesionale di acido ialuronico (Foland e coll., 1992), anche se non sono state registrate differenze, rispetto agli arti non trattati, per quanto riguarda la formazione di aderenze peritendinee. Inoltre il volume dei fluidi all'interno della guaina tendinea è maggiore negli arti trattati. Anche se l'acido ialuronico non impedisce la formazione di adesioni peritendinee, queste risultano ridotte di numero e anche di spessore (Gaughan e coll., 1991).

Anche nei controlli effettuati in vitro per valutare la resistenza alla trazione non si registrano incrementi significativi rispetto ai tendini prelevati dagli arti non trattati.

Nelle analisi biochimiche che valutano le proporzioni di collagene di tipo III (collagene di nuova formazione sintetizzato dai nuovi fibroblasti nel focolaio flogistico) rispetto al contenuto totale di collagene, non si hanno risultati che indicano differenze significative. A conferma del fatto che non si hanno differenze significative a breve termine tra gli arti trattati con acido ialuronico e quelli non trattati, esistono anche due studi a lungo termine (Spurlock, 1999; Dyson, 1997) che confrontano la percentuale di insorgenza di recidive negli arti trattati con acido ialuronico e sottoposti ad un piano di esercizio controllato rispetto agli arti che sono stati sottoposti solo ad esercizio controllato. Anche in questo caso non sono state riscontrate differenze significative nell'insorgenza di recidive.

Cellule staminali

Le cellule staminali, conosciute anche come cellule mesenchimali totipotenti,

costituiscono una rara popolazione di cellule da cui si possono sviluppare vari tipi di tessuti. Queste cellule hanno la capacità di potersi trasformare in una serie notevole di tipi cellulari anche molto diversi tra loro: come tessuto osseo, adiposo, muscolare, cartilagineo e tendineo. Il tipo cellulare a cui possono dar vita dipende sia dalla presenza di fattori intrinseci (fattori nucleari) che dalla presenza di fattori estrinseci (fattori di crescita cellulare, come l'insuline like growth factor, stroma e fattori esterni alla cellula, come la composizione della matrice o il particolare ambiente ormonale). Una catena di eventi estremamente ordinati che comprendono la proliferazione cellulare, la migrazione, la differenziazione e la maturazione portano alla nascita e al sostentamento di nuove linee cellulari nell'organismo adulto (Caplan, 1991; Smith e coll., 2003).

Grandi speranze si ripongono nell'uso delle cellule mesenchimali totipotenti per risolvere problematiche mediche sia in campo umano che veterinario. Da circa 10 anni la medicina si è avvicinata a queste cellule e anche in campo veterinario si cominciano ad avere i primi risultati. Per quanto riguarda l'uso di tali cellule a livello delle lesioni tendinee vari sono i lavori fatti (Caplan & Bruder, 2001; Hildebrand e coll., 2002; Woo e coll., 1999): la lacuna più grave in questi studi è che non si hanno risultati a lungo termine e che i vari ricercatori si sono resi conto che la quantità di cellule mesenchimali che si possono ottenere da un prelievo di midollo osseo a livello dello sterno o della cresta iliaca è addirittura irrisoria: 2 cellule mesenchimali ogni 100.000 cellule!!! (Herthel, 2000). È quindi necessario intervenire per purificare il materiale ottenuto dall'aspirato, al fine di ottenere una quantità più concentrata di cellule mesenchimali. Per arrivare questo risultato si può intervenire centrifugando il materiale e usando solamente la parte del buffy-coat arricchita di gel piastrinico al momento del trapianto anche se meglio ancora sarebbe poter coltivare il surnatante e inserirlo all'interno della lesione solo dopo che la colonia si è sufficientemente ingrandita. I primi risultati ottenuti da Smith e coll. (2003) sembrano essere incoraggianti: il numero delle cellule aumenta notevolmente se vengono tenute in coltura per 14-16 gg (si possono ottenere anche 10 milioni di cellule a partire da un aspirato di midollo osseo di 1.8 ml). Al momento non si sono registrate controindicazioni riguardo alle metodiche di trapianto: gli arti non presentano edema o zoppia né al passo né al trotto; non si ha aumento di spessore della parte trattata e si nota solo un leggero dolore provocabile mediante pressione digitale della parte. L'iniezione di cellule mesenchimali a livello della lesione tendinea sembra migliorare notevolmente la guarigione della lesione incrementando l'afflusso di sangue e aumentando il numero di cellule atte a sintetizzare collagene e matrice (Herthel, 2000).

DISCUSSIONE

Alla luce di quanto esposto, si può affermare che i metodi terapeutici presi in considerazione, universalmente riconosciuti come molto utili nel favorire e migliorare la qualità del tessuto di riparazione della lesione tendinea, sono ancora lontani dalla

potenzialità di una vera e propria “restituito ad integrum”, da un lato per le particolari caratteristiche anatomiche e funzionali del tessuto tendineo, dall’altro per le difficoltà che si incontrano nel trovare una vera e propria sinergia nelle terapie impiegate.

L’impiego dell’acido ialuronico in sede intralesionale, anche se rappresenta oggi la terapia più diffusa, non sembra ancora essere un trattamento ideale per questo tipo di lesione. Si è comunque tutti in attesa dei risultati ottenibili con un nuovo tipo di acido ialuronico ad altissimo peso molecolare (6 milioni di Dalton), nettamente molto superiore a tutti gli altri prodotti analoghi in commercio. Sarà molto interessante poter verificare se la sua grande viscosità ed il suo alto peso molecolare non altereranno la buona qualità della riparazione, promuovendo eventuali aderenze con le guaine tendinee.

Nonostante le cellule mesenchimali necessitino di ulteriori studi che confermino e definiscano più dettagliatamente il loro apporto positivo nelle fasi della guarigione del tendine, sembrano essere uno dei trattamenti terapeutici più efficaci. Non si notano lesioni riportabili alle manualità necessarie per l’introduzione delle cellule nel focolaio infiammatorio. Inoltre pare che il trapianto possa essere fatto in qualsiasi momento anche se sembra sia opportuno attendere la fine della fase flogistica acuta, quando una parte del trasudato comincia ad essere riassorbito. Una fase di decremento delle dimensioni dell’area danneggiata si nota già a partire da 10 gg dopo l’intervento, con un buon allineamento di nuove fibre collagene evidenziabile ecograficamente.

È ovvio che si renderà necessario avere una conoscenza più che dettagliata di quei passaggi che portano alla formazione dei tenociti a partire da cellule indifferenziate e che soprattutto si dovrà indagare sul ruolo di quei fattori estrinseci alle cellule influenzanti la trasformazione, visto che, quali cellule totipotenti, immesse in un ambiente inadeguato, potrebbero trasformarsi in tessuto connettivo, osseo od altro compromettendo ulteriormente l’integrità del tendine e aumentando notevolmente la percentuale di recidive.

Ancora molto lavoro andrà svolto intorno a questo complesso argomento, anche se già dalle premesse si rileva che sicuramente queste cellule contribuiranno in maniera significativamente positiva alla risoluzione del problema tenite.

A tal proposito stiamo cercando di supportare i risultati finora ottenuti dai vari studi sulle cellule staminali, con un protocollo di ricerca che preveda l’autotrapianto di cellule staminali prelevate dalle sternali e inserite a livello di core lesions a livello del tendine flessore superficiale delle falangi, previo loro accrescimento numerico in coltura.

CONCLUSIONE

La conclusione più obbiettiva rimane quella che mette in evidenza quanto ancora ci sia da fare per trovare la terapia ideale per la tenite nel cavallo.

Rimane comunque chiaro quanto sia importante poter già trovare un certo tipo di sinergia tra le principali terapie attualmente impiegate, senza naturalmente dimentica-

re una corretta terapia fisica riabilitativa.

L'impiego delle cellule staminali rimane comunque il futuro, che speriamo, non sia troppo lontano.

BIBLIOGRAFIA

- ASHEIM A. (1964). Surgical treatment of tendon injuries in the horse, *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 145: 447.
- BIRCH H.L., WILSON A.M., GOODSHIP A.E. (1997). The effect of exercise-induced localised hyperthermia on tendon cell survival. *J. Exp. Biol.*, 200: 1703.
- CAPLAN A.I. (1991). Mesenchymal stem cells. *J. Orth. Res.*, 9: 641-650.
- CAPLAN A.I., BRUDER S.P. (2001). Mesenchymal stem cells: building blocks for molecular medicine in the 21st century. *Trends Mol. Med.*, 7, 259-264.
- DOWLING B.A., DART A.J., HODGSON I.R. e coll. (2000). Superficial digital flexor tendonitis in the horse. *Eq. Vet. J.*, 32: 369.
- DYSON S. (1997). Treatment of superficial flexor tendonitis: a comparison of conservative management, sodium hyaluronate, and glycosamine polysulfate. *Proc. Am. Assoc. Eq. Pract.*, 43: 297.
- DYSON S. (2000). Personal communication, in: *Diagnosis and management of lameness in the horse*, 1st edn., Eds: Ross M Dyson S, W.B. Saunders Co., St. Louis, pp. 673-674.
- FOLAND J.W., TROTTER G.W., POWERS B.E. (1992). Effect of sodium hyaluronate in collagenase-induced superficial digital flexor tendinitis in horses. *Am. J. Vet. Res.*, 53 (12): 2371-2376.
- GAUGHAN E.M., NIXON A.J., LENNART P.K. (1991). Effect of sodium hyluronate on tendon healing and adhesion formation in horses. *Am. J. Vet. Res.*, 52 (5): 764-773.
- GENOVESE R.L. (2001). Unpublish data. In: *Diagnosis and management of lameness in the horse*. 1st edn., Eds: Ross M., Dyson S., W.B. Saunders Co., St. Louis. pp 673-674.
- HENNINGER R. (1994). Treatment of superficial digital flexor tendonitis. *Vet. Clin. North Am.: Eq. Pract.*, 10 (2): 409-424.
- HENNINGER R.W., BRAMLAGE L.R., BAILEY M. (1992). Effect of tendon splitting on experimentally induced equine tendonitis. *Vet. Comp. Orth. Traumatol.*, 5: 1.
- HENNINGER R.W., BRAMLAGE L.R., SCHNEIDER R.K., (1990). Short-term effects of superior ceck ligament desmotomy and percutaneous tendon splitting as treatment for acute tendonitis. *Proc. Am. Assoc. Eq. Pract.*, 36: 539.
- HERTHEL D. (2000). Clinical use of stem cells and marrow components to stimulate suspensory ligament regeneration. In: *Diagnosis and management of lameness in the horse*. 1st edn., Eds: Ross M., Dyson S., W.B. Saunders Co., St. Louis. pp. 673-674
- HILDEBRAND K.A., JIA F., WOO S.L. (2002). Response of donor and recipient after transplantation of cells to the ligament and tendon. *Microscop. Res. Tech.*, 58: 34-38.
- PALMER S., GENOVESE R., LONGO K. (1994). Practical management of superficial flexor tendonitis in the performance horse. *Vet. Clin. North Am.: Eq. Pract.*, 10: 425.
- ROONEY J.R., GENOVESE R.L. (1981). A survey and analysis of bowed tendon in thoroughbred racehorses. *J. Eq. Vet. Sci.*, 2: 49.
- RYDELL N. (1970). Decreased granulation tissue reaction after instalment of hyaluronic acid. *Acta Orth. Scand.*, 41: 307-311.
- SMITH R.K.W., KORDA M., BLUNN G.W., GOODSHIP A.E. (2003). Isolation and im-

- plantation of autologous equine mesenchymal stem cells from bone marrow into the superficial digital flexor tendon as a potential novel treatment. *Eq. Vet. J.*, 35 (1): 99-102.
- SPURLOCK S. (1999). Treatment of acute superficial digital flexor tendon injuries in performance horses with high molecular weight sodium hyaluronate. *J. Eq. Vet. Sci.*, 19: 338.
- STROMBERG B., TUFVESSON G., NILSSON G. (1974). Effect of surgical splitting on vascular reactions in the superficial flexor tendon in the horse. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 164: 57.
- SWANN R. (1978). Macromolecules of synovial fluid. In: Sakoloff, L. Ed., *The joints and synovial fluid*. New York Academic Press. Inc: 407-435.
- TURLEY F. (1985). Effect of hyaluronate and hyaluronate binding proteins on cells motile and contact behaviour. *J. Cell. Sci.*, 78: 133-145.
- WILSON A.M., GOODSHIP A.E. (1994). Exercise induced hyperthermia as a possible mechanism for tendon degeneration. *J. Biomech.*, 27: 899.
- WOO S.L., HILDEBRAND K., WATANABE N. (1999). Tissue engineering of ligament and tendon healing. *Clin. Orth. Suppl.*, 367: S312-323.